

Rec'd PCT/PTO 29 APR 2005

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS


PCT

REC'D 25 OCT 2004

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 032440woMetg	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11799	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24.10.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/12		
Anmelder IPF PHARMACEUTICALS GMBH		
<p>1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Bescheids</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorität</p> <p>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 06.05.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.10.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - Glitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840		Bevollmächtigter Bediensteter Fuchs, U Tel. +49 30 25901-321



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Sequenzen, Seiten

1-5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-10 eingegangen am 25.08.2004 mit Telefax

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung, Seiten:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/11799

- ☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 2-10
Nein: Ansprüche 1 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 2, 3
Nein: Ansprüche 4-10 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-10
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: NAGPAL, S. ET AL.: "Tazarotene-induced Gene 2 (TIG2), a Novel Retinoid-Responsive Gene in Skin", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, Bd. 109, Nr. 1, Juli 1997, Seiten 91-95
- D2: EMBL DATENBANK: "Retinoic acid receptor responder protein 2 precursor (Tazarotene induced gene 2 protein) (RAR-responsive protein TIG2)", Eintragsnr.: Q99969, 30 Mai 2000
- D3: SCHULZ-KNAPPE, P. ET AL.: "Peptide bank generated by large-scale preparation of circulating human peptides", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, Bd. 776, Nr. 1, 25. Juli 1997, Seiten 125-132
- D4: ADAMS, A.E. ET AL.: "1,25 Dihydroxyvitamin D3 and Dexamethasone Induce the Cyclooxygenase 1 Gene in Osteoclast-Supporting Stromal Cells", JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, Bd. 74, Nr. 4, 15. September 1999, Seiten 587-595
- D5: WO 03/006996 A (EUROSCREEN SA), 23. Januar 2003

1. Änderungen (Artikel 34(2)(b) PCT)

Der mit dem Fax vom 25. August 2004 eingereichte neue Anspruchssatz ist zulässig, da keine Sachverhalte eingebracht werden, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgehen.

2. Klarheit der Patentansprüche (Artikel 5 und 6 PCT)

2.1) Die vorliegende Anmeldung beschreibt die Gewinnung und Charakterisierung des COM Polypeptids mit Aminosäuresequenz 1, welches ein Prozessierungsprodukt des humanen TIG2 Genproduktes darstellt und aus humanem Blutfiltrat gewonnen werden

kann. Es wird die spezifische Aktivierung des Rezeptors GORI-28 durch COM gezeigt. Allerdings werden keine Derivate des COM Polypeptids gezeigt, welche, gemäß Anspruch 1, eine durch Aminosäurenaustausche, -insertionen oder -deletionen veränderte Aminosäuresequenz aufweisen, dabei eine Länge von nicht mehr als 150 Aminosäuren aufweisen, zu COM mehr als 80% Sequenzidentität aufweisen und im funktionellen Test mit dem FLIPR-System den Rezeptor GORI-28 aktivieren, so daß eine Rezeptoraktivität gemessen wird, die mindestens 80% der unter gleichen Testbedingungen von COM ausgelösten Rezeptoraktivität beträgt, vorzugsweise jedoch über der durch COM ausgelösten Rezeptoraktivität liegt. Der zu prüfende Gegenstand von **Anspruch 1 und der davon abhängigen Ansprüche 2-10** entspricht nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In den Ansprüchen wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren ("Rezeptoraktivität ..., die mindestens 80% der unter gleichen Testbedingungen von COM ausgelösten Rezeptoraktivität beträgt, vorzugsweise jedoch über der durch COM ausgelösten Rezeptoraktivität liegt"); damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben, ohne die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale zu bieten.

Entsprechend wird der Gegenstand des Anspruchs 1 auf Derivate des COM Polypeptids beschränkt, welche durch die Beschreibung gestützt erscheinen, nämlich solche Derivate, die eine durch Aminosäurenaustausche, -insertionen oder -deletionen veränderte Aminosäuresequenz aufweisen, dabei eine Länge von nicht mehr als 150 Aminosäuren aufweisen, zu COM mehr als 80% Sequenzidentität aufweisen und im funktionellen Test mit dem FLIPR-System den Rezeptor GORI-28 aktivieren, so daß eine Rezeptoraktivität gemessen wird, die der unter gleichen Testbedingungen von COM ausgelösten Rezeptoraktivität entspricht.

2.2) Ein Antikörper gegen ein synthetisches COM Molekül, dessen Verwendung Gegenstand von **Anspruch 8** ist, welcher spezifisch das COM Polypeptid, nicht aber weitere Polypeptide, wie etwa das zum Stand der Technik gehörende reife humane TIG2 Polypeptid (siehe D2) bindet, wird nicht in der Beschreibung offenbart. Anspruch 8 wird daher nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, durch die Beschreibung gestützt.

3. Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2) und 33(3) PCT)

3.1) Ungeachtet der unter 2.1 erwähnten fehlenden Klarheit ist der Gegenstand des Anspruchs 1 im übrigen nicht neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT, so daß die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT nicht erfüllt sind.

Die in **D2** offenbarte Aminosäuresequenz des reifen humanen TIG2 Polypeptids umfaßt die Aminosäurereste 17-163 (= 147 Aminosäurereste) des TIG2 Vorläufermoleküls, welche 100% identisch zu der Aminosäuresequenz 1 in gesamter Länge sind. Hinsichtlich der Tatsache, daß keine vergleichenden funktionellen Studien vorliegen, welche die GORI-28 Rezeptor Aktivierung durch das COM Polypeptid von der Aktivierung durch das reife humane TIG2 Polypeptid unterscheidet, fällt das reife humane TIG2 Polypeptid in den Schutzbereich des Anspruchs 1 und wird daher als **neuheitsschädlich für den Gegenstand von Anspruch 1** betrachtet.

3.2) In Anbetracht des Einwands wegen mangelnder Neuheit von Anspruch 1 kann der Gegenstand der sich auf Anspruch 1 beziehenden **Ansprüche 4-10**, sofern das reife humane TIG2 Polypeptid betreffend, nicht als auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wie folgt begründet:

D3 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von im menschlichen Blut zirkulierenden Peptiden aus Blutfiltrat, welches in den Schutzbereich von Anspruch 4 fällt. In **D1** wird der Einfluß der TIG2-Expression auf die Erhaltung der normalen Hautphysiologie gezeigt und darüber hinaus die TIG2-Expression in Bauchspeicheldrüse und Milz nachgewiesen. In **D4** wird der Zusammenhang zwischen der TIG2-Expression und der Aktivierung von am Knochenaufbau beteiligten Zellen diskutiert. Somit beruht der Gegenstand der Ansprüche 5-10 (Arzneimittel enthaltend ein COM Derivat gemäß Anspruch 1, Verwendung eines COM Derivats gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Knochenfrakturen, Diabetes Typ II, Erkrankungen des Immunsystems und Hauterkrankungen, Verwendung eines COM Derivats gemäß Anspruch 1 zur Diagnose von Erkrankungen) nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

3.3) Die oben erwähnten Einwände könnten durch die Beschränkung der Ansprüche auf das tatsächlich in der Beschreibung offenbarte COM Polypeptid mit der Aminosäuresequenz 1 behoben werden.

4. Bestimmte angeführte Unterlagen (Regel 70.10 PCT)

D5 offenbart Prozessierungsprodukte des humanen TIG2 Genproduktes, die in den Schutzbereich des Anspruchs 1 fallen würden, welche den Rezeptor GORI-28 aktivieren und zur Therapie oder Diagnose von Hauterkrankungen, Knochenerkrankungen und von Erkrankungen des Immunsystems verwendet werden (entsprechend dem Schutzbereich der Ansprüche 2-10).

Anmelde Nr. Patent Nr.	Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr)	Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr)
WO03/006996	23/01/2003	09/07/2002	09/07/2001 13/07/2001

Patentansprüche**1. COM mit der Aminosäuresequenz SEQ ID Nr. 1:**

1 ELTEAQRRLG QVALEEFHKH PPVQWAFQET SVESAVDTPF PAGIFVRLEF
51 KLQQTSCRKR DWKKPECKVR PNGRKRKCLA CIKLGSEDKV LGRLVHCPIE
101 TQVLR AEAEH QETQCLRVR AGEDPHSFYF PGQF

sowie seine Derivate, insbesondere amidierter, acetylierter, phosphorylierter und glycosylierter Derivate oder mit einem Pyroglutamat am N-Terminus, wobei

die Aminosäuresequenz der Derivate des COM durch Aminosäureaustausche, -insertionen oder -deletionen verändert ist, mit den Maßgaben, dass

- die Derivate eine Länge von nicht mehr als 150 Aminosäuren aufweisen,
- die Derivate zu COM zu mehr als 80% Sequenzidentität aufweisen,
- die Derivate im funktionellen Test mit dem FLIPR-System den Rezeptor GORI-28 aktivieren, so dass eine Rezeptoraktivität gemessen wird, die mindestens 80% der unter gleichen Testbedingungen von COM ausgelösten Rezeptoraktivität beträgt, vorzugsweise jedoch über der durch COM ausgelösten Rezeptoraktivität liegt.

2. COM oder ein Derivat nach Anspruch 1 und dessen Rezeptor GORI-28 als Ligand-Rezeptor-System.**3. Verwendung eines Ligand-Rezeptorsystems nach Anspruch 2 zum Screening von Substanzen aus Peptidbibliotheken oder anderer Stoffbanken und als Drug Target.****4. Verfahren zur Herstellung von COM oder seiner Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es über Zellkulturen hergestellt und**

- 2 -

chromatographisch gereinigt wird, oder dass es aus menschlichem Blut über übliche Chromatographie-Verfahren in bekannter Weise isoliert wird, oder dass es durch die üblichen Verfahren der chemischen oder biotechnologischen Synthese hergestellt und mit den gängigen Chromatographie-Verfahren gereinigt wird.

5. Arzneimittel enthaltend COM oder seine Derivate nach Anspruch 1, gegebenenfalls neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5, insbesondere als Lyophilisat, wobei die galenische Applikationsform mit Mannit aufgenommene Form in sterilen Ampullen zur Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 30 Milligramm reines COM pro Therapie-Einheit enthält.
7. Verwendung von COM sowie seiner Derivate nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen der Nebenschilddrüse, insbesondere bei deren Unterfunktion (Hypoparathyreodismus),
 - zur Behandlung von degenerativen Knochenerkrankungen, insbesondere der Osteoporose,
 - zur Behandlung von Knochenfrakturen in der Heilungsphase,
 - zur Behandlung von Knorpelerkrankungen, Bindegewebserkrankungen, Rheuma und Arthrose,
 - zur Behandlung von Fettsucht und Diabetes Typ 2,
 - zur Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems,
 - zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Migrationsbeeinflussung von Stammzellen therapiert werden, u.a. die Chemotherapie,
 - zur Behandlung von Nierenerkrankungen, die mit Störungen der Elektrolytausscheidung einhergehen, insbesondere bei der akuten Niereninsuffizienz sowie Phosphat- und Calciumausscheidungsstörungen,

- 3 -

oder zur Behandlung von Hauterkrankungen, insbesondere Psoriasis, Ekzemen und Akne.

8. Verwendung von COM sowie seiner Derivate nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Diagnostikmittels zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere nach Anspruch 6, wobei spezifische Antikörper gegen das synthetische Molekül hergestellt werden und die Blutkonzentration von COM über Immuntests oder über quantitative Massenspektrometrie gemessen wird.
9. Verwendung von COM sowie seiner Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 7 in verschiedenen galenischen Applikationsformen, insbesondere als Lyophilisat.
10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die galenische Applikationsform, insbesondere die lyophilisierte, mit Mannit aufgenommene Form in sterilen Ampullen zur Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 30 Milligramm reines COM pro Therapie-Einheit enthält.

Translation

Rec'd PCT/PTO 29 APR 2005
PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/011799



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 032440woMetg	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2003/011799	International filing date (day/month/year) 24 October 2003 (24.10.2003)	Priority date (day/month/year) 31 October 2002 (31.10.2002)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12			
Applicant IPF PHARMACEUTICALS GMBH			

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>3</u> sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>	
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 06 May 2004 (06.05.2004)	Date of completion of this report 26 October 2004 (26.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/EP2003/011799

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- ☒ The international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
- pages _____ 1-14 _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the claims:
- pages _____ 1-5 _____, as originally filed/furnished
- pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ 1-10 _____ received by this Authority on _____ 25 August 2004 (25.08.2004)
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ the drawings:
- pages _____ 1/5-5/5 _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11799

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2-10	YES
	Claims	1	NO
Inventive step (IS)	Claims	2, 3	YES
	Claims	4-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: NAGPAL, S. ET AL.: "Tazarotene-induced Gene 2 (TIG2), a Novel Retinoid-Responsive Gene in Skin", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, Vol. 109, No. 1, July 1997, pages 91-95

D2: EMBL DATENBANK: "Retinoic acid receptor responder protein 2 precursor (Tazarotene induced gene 2 protein) (RAR-responsive protein TIG2)", Entry number: Q99969, 30 May 2000

D3: SCHULZ-KNAPPE, P. ET AL.: "Peptide bank generated by large-scale preparation of circulating human peptides", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, Vol. 776, No. 1, 25 July 1997, pages 125-132

D4: ADAMS, A.E. ET AL.: "1,25 Dihydroxyvitamin D3 and Dexamethasone Induce the Cyclooxygenase 1 Gene in Osteoclast-Supporting Stromal Cells", JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, Vol. 74, No. 4, 15 September 1999, pages 587-595

D5: WO 03/006996 A (EUROSCREEN SA) 23 January 2003

1. Amendments (PCT Article 34(2)(b))

The new claim set submitted with the fax of 25 August 2004 is admissible because it does not introduce substantive

matter that goes beyond the disclosure of the international application as filed.

2. Clarity of the Claims (PCT Article 5 and 6)

2.1. The present application describes the extraction and characterization of the COM polypeptide with the amino acid sequence 1, which represents a processing product of the human TIG2 gene product and which can be extracted from human blood filtrate. The specific activation of the GORI-28 receptor by COM is disclosed. However, the application does not disclose any derivatives of the COM polypeptide, which, according to claim 1, have a modified amino acid sequence resulting from amino acid exchanges, insertions or deletions and additionally have a length of no more than 150 amino acids, possess more than 80% sequence identity with COM and activate the GORI-28 receptor in functional tests with the FLIPR system. Therefore, the receptor activity that is measured amounts to at least 80% of the receptor activity triggered in COM under the same test conditions, but is preferably greater than the receptor activity triggered in COM. The subject matter to be examined in claim 1 and the dependent claims 2-10 does not satisfy the requirements of PCT Article 6 because the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject matter in terms of the result to be achieved ("receptor activity ... amounting to at least 80% of the receptor activity triggered in COM under the same test conditions, but preferably above the receptor activity triggered in COM"), but in so doing merely states the problem to be solved without offering the technical features required to achieve said result.

Accordingly, the subject matter of claim 1 is restricted to derivatives of the COM polypeptide that appear to be supported by the description, namely those derivatives that have a modified amino acid sequence resulting from amino acid exchanges, insertions or deletions and additionally have a length of no more than 150 amino acids, possess more than 80% sequence identity with COM and activate the GORI-28 receptor in functional tests with the FLIPR system so that the receptor activity that is measured corresponds to the receptor activity triggered in COM under the same test conditions.

2.2. The subject matter of claim 8 relates to an antibody against a synthetic COM molecule, said antibody bonding specifically to the COM polypeptide but not to other polypeptides, as in the case, for example, of the mature human TIG2 polypeptide according to the prior art (see D2). An antibody such as this is not disclosed in the description, and consequently claim 8 is not supported by the description as required by PCT Article 6.

3. Novelty and Inventive Step (PCT Article 33(2) and (3))

3.1. Irrespective of the lack of clarity mentioned under point 2.1, the subject matter of claim 1 also lacks novelty within the meaning of PCT Article 33(2), and so the requirements of PCT Article 33(1) have not been satisfied.

The amino acid sequence of the mature human TIG2 polypeptide disclosed in document D2 encompasses amino acid residues 17 to 163 (i.e. 147 amino acid residues) of the TIG2 precursor molecule, which are 100% identical to amino acid sequence 1 over their entire length.

In light of the fact that no comparative functional studies are available that would differentiate the activation of the GORI-28 receptor by the COM polypeptide from activation by the mature human TIG2 polypeptide, said mature human TIG2 polypeptide falls within the scope of protection of claim 1 and is accordingly considered **prejudicial to the novelty of the subject matter of claim 1.**

3.2. Given the objection with regard to the lack of novelty in claim 1, the subject matter of **claims 4-10**, which are appended to claim 1, relating to the mature human TIG2 polypeptide is not considered to involve an inventive step, for the reasons explained below:

Document D3 describes a method for producing peptides circulating in human blood from blood filtrate, which falls within the scope of protection of claim 4. Document D1 demonstrates the influence of TIG2 expression on the maintenance of normal skin physiology and also demonstrates TIG2 expression in the pancreas and spleen. Document D4 discusses the relationship between the expression of TIG2 and the activation of cells involved in bone development. Therefore, the subject matter of claims 5-10 (a medication containing a COM derivative according to claim 1, a use of a COM derivative according to claim 1 to produce a medication for treating bone diseases, bone fractures, type II diabetes, diseases of the immune system and skin diseases and a use of a COM derivative according to claim 1 to diagnose illnesses) does not involve an inventive step.

3.3. The aforementioned objections could be lifted by restricting the claims to the COM polypeptide with the amino acid sequence 1 that is actually disclosed in the description.

4. Certain documents cited (PCT Rule 70.10)

Document D5 discloses processing products of the human TIG2 gene product that would fall within the scope of claim 1 and that activate the GORI-28 receptor and are used to treat or diagnose skin diseases, bone diseases and diseases of the immune system (corresponding to the scope of protection of claims 2-10).

Application No.	Publication date	Filing date	Priority date (valid claim)
Patent No.	(day/month/year)	(day/month/year)	(day/month/year)
WO 03/006996	23 Jan. 2003	9 Jul. 2002	9 Jul. 2001
			13 Jul. 2001

REPLACED BY
ART 34 AMDT

Rec'd 13 APR 29 APR 2005

- 15 -

CLAIMS:

1. COM having the amino acid sequence SEQ ID NO. 1

```
1  ELTEAQRRLG QVALEEFHKK PPVOWAFQET SVESAVDTPE PAGIFVRLEF  
51 KLOQTSCRKR DWKKPECKVR ENGRKRKCLA CTKLGSEDKV LGRLVHCPIE  
101 TQVLREAEHH QETOCLRVQR AGEDPHSFYE PGQF
```

and its natural and pharmacologically acceptable derivatives, especially amidated, acetylated, phosphorylated and glycosylated derivatives, or having a pyroglutamate at the N terminus.

2. Derivatives of the COM according to claim 1, in which the amino acid sequence of COM is changed by amino acid substitutions, insertions or deletions, with the provisos that
 - the derivatives have a length of not more than 150 amino acids;
 - the derivatives have a sequence identity with COM of more than 80%;
 - the derivatives will activate the receptor GORI-28 in a functional test with the FLIPR system, so that a receptor activity is measured which is at least 80% of the receptor activity triggered by COM under the same testing conditions, preferably being greater than the receptor activity triggered by COM.
3. The COM or derivative according to claim 1 or 2 and its receptor GORI-28 as a ligand-receptor system.
4. Use of a ligand-receptor system according to claim 3 for the screening of substances in peptide libraries or other substance libraries and as a drug target.

5. A method for the preparation of COM or its derivatives according to claim 1 or 2, characterized in that it is prepared by cell cultures and purified by chromatography, or that it is isolated from human blood through usual chromatographic methods in the usual way, or that it is prepared by the usual methods of chemical or biotechnological synthesis and purified by the usual chromatographic methods.
6. A medicament containing COM or its derivatives according to claim 1 or 2, optionally in addition to usual adjuvants and additives.
7. The medicament according to claim 6, especially a lyophilized form taken up with mannitol, wherein the galenic dosage form contains amounts of from 300 µg to 30 mg of pure COM per therapy unit in sterile ampoules for dissolution in physiological saline and/or infusion solutions for the repeated single injection and/or permanent infusion.
8. Use of COM and its derivatives according to claim 1 or 2 for the preparation of a medicament for the treatment of diseases of the parathyroid gland, especially its hypofunction (hypoparathyroidism);

for the treatment of degenerative bone diseases, especially osteoporosis;

for the treatment of bone fractures in the phase of healing;

for the treatment of cartilage diseases, connective tissue diseases, rheumatism and arthrosis;

for the treatment of obesity and diabetes type 2;

for the treatment of diseases of the immune system;

for the treatment of diseases subjected to therapy with influencing the migration of stem cells, including chemotherapy;

for the treatment of renal diseases accompanied by disorders in electrolyte excretion, especially in acute renal insufficiency and phosphate and calcium excretion disorders; or

for the treatment of skin diseases, especially psoriasis, eczemas and acne.

9. Use of COM and its derivatives according to claim 1 or 2 for the preparation of a diagnostic agent for the diagnosis of diseases, especially according to claim 7, wherein specific antibodies against the synthetic molecule are prepared and the blood concentration of COM is measured by immune tests or by quantitative mass spectrometry.
10. Use of COM and its derivatives for preparing a medicament according to claim 8 in various galenic dosage forms, especially as a lyophilizate.
11. The use according to claim 10, wherein said galenic dosage form, especially the lyophilized form taken up with mannitol, contains amounts of from 300 µg to 30 mg of pure COM per therapy unit in sterile ampoules for dissolution in physiological saline and/or infusion solutions for the repeated single injection and/or permanent infusion.
13. A primer having one of the following nucleotide sequences:

TGG TCC CTG TCT TCT CTT GC	(GORI28oli1); SEQ ID No. 3
TGT CCC TGG GTT GAG AGA GT	(GORI28oli2); SEQ ID No. 4
GGC CAT GTG CAA GAT CAG CAA CT	(mDEZoli1); SEQ ID No. 5
AGA ATG GGG TTC ATG CAG CTG TT	(mDEZoli2); SEQ ID No. 6
TCT ACA ACG GTG GAA CAG TGA	(mDEZoli3); SEQ ID No. 7
AAG AAA GCC AGG ACC CAG A	(mDEZoli4); SEQ ID No. 8
CAG ACA ACA TAA CGG TGA ATG A	(hDEZ_a_Oli5); SEQ ID No. 9
AAG AAA GCC AGG ACC CAG A	(hDEZ_a_Oli4); SEQ ID No. 10
GCA CAG CAT CAC TTC TAC CAC TT	(hDEZoli3); SEQ ID No. 11
CTG TAG ACC ACC ACC AGG AAG A	(hDEZoli2); SEQ ID No. 12
GCCAGGGTGACACGGAAG	(TIG2oli1); SEQ ID No. 13

REPLACED BY
ART 34 AMDT

- 18 -

GAGGCACCACGCAGCTC	(TIG2oli2); SEQ ID No. 14
CTCTCGAGAAAAGAGAGCTCACGGAAGCCCAGC	(COMoli1); SEQ ID No. 15
TTGTCGACTTAGAACTGTCCAGGGAAGTAGAAGC	(COMoli2); SEQ ID No. 16.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER:

PUNCH HOLES

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.